



Istituto Superiore di Sanità

Rapporto ISS COVID-19 • n. 29/2020

**Indicazioni *ad interim*
su malattia di Kawasaki e sindrome
infiammatoria acuta multisistemica
in età pediatrica e adolescenziale
nell'attuale scenario emergenziale
da infezione da SARS-CoV-2**

Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19

Versione del 21 maggio 2020

Indicazioni *ad interim* su malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2

Versione del 21 maggio 2020

Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19

Domenica Taruscio, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Luigi Bertinato, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Claudio Carta, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Marta De Santis, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Paola Meli, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Paolo Salerno, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Marco Salvatore, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Marco Silano, Istituto Superiore di Sanità, Roma

In collaborazione con:

Gruppo di lavoro ISS Farmaci COVID-19

Monica Boirivant, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Patrizia Popoli, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle infezioni COVID-19

Fortunato Paolo D'Ancona, Istituto Superiore di Sanità, Roma

e in collaborazione con:

Rolando Cimaz, Università degli Studi di Milano
Lorenzo D'Antiga, Ospedale Giovanni XXIII, Bergamo
Alessandra Marchesi, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.
Angelo Ravelli, Istituto "Giannina Gaslini", Genova
Alberto Villani, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Presidente Società Italiana di Pediatria
Christian Pescosolido, Associazione Malattia di Kawasaki "Rari ma Speciali Odv"

Ministero della Salute, Direzione generale della prevenzione sanitaria, Ufficio "Prevenzione delle malattie trasmissibili e profilassi internazionale"

Anna Caraglia
Francesco Paolo Maraglino
Patrizia Parodi

Istituto Superiore di Sanità

Indicazioni *ad interim* su malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione 21 maggio 2020.

Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19
2020, 14 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 29/2020

Le evidenze scientifiche disponibili ad oggi indicano che l'infezione da SARS-CoV-2 si manifesta nei pazienti pediatrici con un andamento clinico con una letalità molto bassa (0,06% nella fascia di età 0-15 anni). Tuttavia, recenti pubblicazioni europee e statunitensi descrivono una sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale, associata a positività per il SARS-CoV-2 o presenza di anticorpi anti SARS-CoV-2, il cui preciso inquadramento nosologico è attualmente in corso. Questa sindrome sembrerebbe condividere alcune caratteristiche cliniche, un'aberrante risposta infiammatoria, alcune opzioni terapeutiche (immunoglobuline, steroidi, farmaci anticitochinici) con la MK. Da questa però si distinguerebbe per altre peculiarità, rappresentate da maggiore età dei soggetti colpiti, interessamento multisistemico grave, prevalente interessamento miocardico e/o gastrointestinale. Il documento evidenzia che, al momento, pur in assenza di una definizione di caso condivisa a livello europeo, sia plausibile una correlazione fra infezione da SARS-CoV-2 e insorgenza della sindrome, pur in presenza di evidenze limitate del nesso di causalità. Sottolinea inoltre l'assenza di forti evidenze epidemiologiche di un incremento dell'incidenza della MK, l'assenza di aumentato rischio di recidiva della malattia, l'assenza di aumentata suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 in pazienti con pregressa MK durante la pandemia COVID-19.

Istituto Superiore di Sanità

Interim guidance on Kawasaki disease and acute multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents in the current emergency scenario from SARS-CoV-2 infection. Version of May 21, 2020.

ISS COVID-19 Rare Diseases Working Group
2020, 14 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 29/2020 (in Italian)

The available scientific evidence indicates that SARS-CoV-2 infection occurs in pediatric patients with a clinical course with very low lethality (0.06% in the age group 0-15 years). However, recent European and US publications describe an acute multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents, associated with positivity for SARS-CoV-2 or the presence of antibodies antiSARS-CoV-2, the precise classification of which is currently in process. This syndrome would seem to share some clinical features, an aberrant inflammatory response, some therapeutic options (immunoglobulins, steroids, anti-cytokine drugs) with KD. The syndrome, however, would be distinguished from KD by other peculiarities, represented by the age of the affected subjects, severe multisystemic involvement, prevalent myocardial and / or gastrointestinal involvement. The document highlights that, at the moment, even in the absence of a European shared case definition, a correlation between SARS-CoV-2 infection and the onset of the syndrome is plausible, even in the presence of limited evidence of the causal link. It also underlines the absence of strong epidemiological evidence of an increased incidence of KD, the absence of increased risk of disease recurrence, the absence of increased susceptibility to SARS-CoV-2 infection in patients with previous MK during the COVID-19 pandemic.

Per informazioni su questo documento scrivere a: domenica.taruscio@iss.it

Citare questo documento come segue:

Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim su malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione 21 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 29/2020).

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Redazione e grafica a cura del Servizio Comunicazione Scientifica (Sandra Salinetti e Paola De Castro)

© Istituto Superiore di Sanità 2020
viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma



Indice

Infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica	1
Malattia di Kawasaki	3
Caratteristiche generali, epidemiologia ed eziopatogenesi	3
Caratteristiche cliniche e diagnosi	3
Trattamento	4
Sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale durante l'epidemia di SARS-CoV-2.....	5
Caratteristiche generali, epidemiologia ed eziopatogenesi	5
Caratteristiche cliniche	5
Valutazione del rischio in rapporto alla infezione con SARS-CoV-2 effettuata dall'ECDC	6
Definizioni di caso proposte da Agenzie nazionali e internazionali.....	6
Raccomandazioni specifiche	8
Malattia di Kawasaki.....	8
Sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale	8
Sorveglianza attiva nazionale.....	9
Raccomandazioni generali.....	10
Distanziamento fisico e dispositivi di protezione individuale (DPI)	10
Protezione operatori sanitari.....	10
Telefono Verde Malattie Rare dell'ISS.....	11
Ruolo dell'Associazione per la malattia di Kawasaki "Rari ma speciali OdV"	12
Bibliografia	13

Infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica

La reale prevalenza di SARS-CoV-2 nella popolazione pediatrica, così come in quella adulta, non è conosciuta, tuttavia le evidenze scientifiche al momento disponibili indicano che nei bambini l'infezione da SARS-CoV-2 si manifesta con quadri clinici molto meno severi rispetto agli adulti. I bambini hanno infatti in generale una buona prognosi e la letalità è decisamente inferiore rispetto all'adulto.

È stata pubblicata un'analisi effettuata in Cina su 2135 bambini con infezione da SARS-CoV-2, diagnosticata o sospetta, segnalati al Chinese Center for Disease Control and Prevention nel periodo tra il 16 gennaio e l'8 febbraio 2020. Di tutti i casi esaminati, 112 (5,2%) hanno sviluppato una forma grave della malattia con una rapida insorgenza di dispnea, ipossia, febbre, tosse e sintomi gastrointestinali, inclusa diarrea. Altri 13 bambini (0,6%) erano in condizioni critiche ed hanno manifestato in breve tempo una sindrome da difficoltà respiratoria acuta o insufficienza respiratoria; in questi casi si è potuto anche osservare shock, encefalopatia, danno miocardico o insufficienza cardiaca, coagulopatia e danno renale acuto (1).

Una revisione della letteratura realizzata nell'aprile del 2020 ha confermato queste indicazioni, pur rilevando l'evidenza di accentuazioni della trama bronchiale e opacità a "vetro smerigliato" all'esame radiologico anche in alcuni bambini asintomatici sottoposti ad indagine TAC (2).

Nell'aprile 2020, i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) degli USA hanno pubblicato uno studio, nel quale sono stati analizzati, 149.760 casi risultati positivi per SARS-CoV-2 di cui 2.572 (1,7%) casi avevano un'età inferiore ai 18 anni nel periodo compreso tra il 12 febbraio e il 2 aprile (3). Dalle informazioni disponibili, nel 73% dei bambini SARS-CoV-2 positivi, era presente almeno uno dei sintomi clinici che sono alla base del sospetto diagnostico (febbre, tosse e dispnea) mentre negli adulti tale percentuale era il 93% (3). Lo stesso documento riportava un tasso di ospedalizzazione in un range stimato tra il 5,7% e il 20%, e di ricovero in terapia intensiva in un range tra lo 0,6% e il 2%. Il tasso di ospedalizzazione era molto maggiore fra i bambini al di sotto di un anno di età (range stimato 15%-62%) mentre nella fascia superiore di età il range stimato era del 4,1-14%. Per 295 casi pediatrici erano disponibili informazioni sanitarie sia sull'ospedalizzazione sia sulle patologie concomitanti. Circa il 77% (28 su 37 casi) dei pazienti ospedalizzati presentavano una o più patologie concomitanti, mentre dei restanti 258 pazienti che non necessitarono di ricovero, 30 (12%) presentavano altre patologie (3).

In una casistica di 41 pazienti pediatrici spagnoli con confermata infezione da SARS-CoV-2 il 60% (25 casi) ha avuto la necessità di essere ospedalizzato: di questi 4 casi sono stati ricoverati in terapia intensiva e altri 4 hanno avuto necessità di ventilazione assistita (4).

Secondo il sistema di sorveglianza europeo (*The European Surveillance System*, TESSy), al 13 maggio 2020, i bambini rappresentano una percentuale molto bassa dei 193.351 casi COVID-19 confermati in Italia; nell'intervallo di età tra i 0-10 anni i casi segnalati sono stati 1,1% e 1% tra 10-19 anni (5).

In Italia, i dati dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) riportano che al 14 maggio 2020 fra i 29.692 deceduti positivi all'infezione SARS-CoV-2 sono stati rilevati 3 casi relativi alla fascia di età 0-19 anni (6).

L'indice di letalità del COVID-19 è quindi pari a 0,06% nella fascia di età 0-15 anni, rispetto al 16,9% nel gruppo di ultra-quindicenni. I 3 bambini deceduti in Italia erano affetti da importanti e gravi patologie (malattia metabolica, cardiopatia, neoplasia). In una recente pubblicazione la presenza di patologie preesistenti all'infezione SARS-CoV-2 non ha evidenziato un decorso dell'infezione stessa più grave o sfavorevole nei pazienti pediatrici valutati (7).

In una casistica di 100 bambini con tampone positivo al SARS-CoV-2 che hanno fatto accesso al Pronto Soccorso di 17 ospedali italiani, solo il 52% dei pazienti con febbre presentava gli altri due sintomi indicativi di COVID-19 (tosse e dispnea). Il 38% dei bambini ha necessitato di ricovero, 9 dei quali hanno avuto bisogno di supporto respiratorio (6 con patologie preesistenti). Tutti i 100 bambini della casistica risultano guariti (8).

Questi dati sembrano tranquillizzanti riguardo al COVID-19 pediatrico. Va comunque posta molta attenzione quando a manifestare i sintomi dell'infezione sono i bambini con meno di un anno. Studi eseguiti su madri in gravidanza con infezione da SARS-CoV-2 hanno studiato la relazione fra immunità materna e protezione del neonato dall'infezione, senza giungere però a risultati conclusivi (9). Il riscontro quindi, in neonati figli di madre SARS-CoV-2 positive, di sintomi indicativi come febbre, difficoltà respiratoria, tosse, sintomi gastrointestinali e tendenza al sopore, deve allertare i genitori e il pediatra.

Le evidenze scientifiche disponibili ad oggi indicano quindi che nei bambini l'infezione causata da SARS-CoV-2 si manifesta con un andamento clinico più benigno rispetto all'adulto. Tuttavia, recentemente vi sono pubblicazioni provenienti da vari Paesi, principalmente dall'Europa e dagli USA, in cui viene descritta una sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale con alcune caratteristiche della malattia di Kawasaki associate ad altre determinate peculiarità. Ciò ha indotto la comunità medico-scientifica nazionale e internazionale ad effettuare studi e approfondimenti che riguardano sia la definizione dal punto di vista nosologico che gli aspetti assistenziali, inoltre lo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ha recentemente pubblicato un *Rapid Risk Assessment* su questo argomento.

Malattia di Kawasaki

Caratteristiche generali, epidemiologia ed eziopatogenesi

Si tratta di una vasculite sistemica (vasi di piccolo e medio calibro) che colpisce prevalentemente i bambini di età tra 1 e a 5 anni, e la cui prognosi dipende essenzialmente dal coinvolgimento delle arterie coronarie.

La Malattia di Kawasaki (MK) ha un'incidenza in Italia di circa 14 su 100.000/anno in bambini di età inferiore a 5 anni, con un numero di casi di circa 450/anno sulla base dei *Diagnosis Related Groups* (DRG) di dimissione ospedaliera (10).

Questo valore è simile, o lievemente superiore, ad altri paesi europei, ma molto inferiore a quanto si osserva in Asia.

I dati epidemiologici suggeriscono un'eziologia infettiva, sebbene l'agente causale non sia ancora stato identificato. Sono riportate associazioni con vari agenti infettivi, sia virali (enterovirus, adenovirus, rinovirus, coronavirus e anche Epstein-Barr) sia batterici (es. streptococchi del gruppo B) (11). Non è stabilita, al momento, un'associazione causale con l'infezione da SARS-CoV-2 (7). In particolare, l'incidenza della MK negli ultimi mesi in Italia non è ancora stata stabilita, e **non è possibile al momento attuale verificare se il numero dei soggetti affetti sia aumentata quest'anno, in concomitanza con l'epidemia da COVID-19.**

I fattori genetici aumentano certamente la suscettibilità alla MK, come indicato dalla sua incidenza particolarmente alta nei bambini di etnia asiatica (12, 13). Pertanto, si ritiene che la MK sia multifattoriale e secondaria a una risposta infiammatoria aberrante a un'infezione in un individuo geneticamente predisposto (14,15). Il rilascio di citochine proinfiammatorie come l'interleuchina (IL)-1 β , IL-6 e il fattore di necrosi tumorale (TNF)- α è direttamente correlato al quadro clinico di febbre, coinvolgimento delle mucose e desquamazione cutanea sia nella sindrome da shock tossico che nella MK.

È interessante notare che il quadro clinico della MK si sovrappone ad alcune malattie infettive, come ad esempio infezioni da adenovirus o scarlattina. Inoltre, le curve epidemiche stagionali di MK durante l'inverno e la primavera sono simili a quelle di alcune malattie virali.

Caratteristiche cliniche e diagnosi

La diagnosi di MK è clinica e si basa sulla presenza di febbre associata a manifestazioni cliniche caratteristiche. I criteri accettati a livello internazionale identificano i casi di MK sulla base di febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) della durata di almeno 5 giorni, in assenza di una possibile diagnosi alternativa, e presenza di almeno quattro tra i seguenti segni clinici: alterazioni delle estremità (arrossamento del palmo delle mani e/o della pianta dei piedi, accompagnato o meno da edema), esantema polimorfo, congiuntivite bilaterale non essudativa, alterazioni del cavo orale (es. con lingua "a fragola") e linfoadenopatia laterocervicale monolaterale.

Della MK esistono forme tipiche (con febbre e almeno 4 segni o "criteri clinici diagnostici"), forme incomplete (con febbre e meno di 4 "criteri clinici diagnostici") e forme atipiche caratterizzate da febbre e sintomi che in genere si rilevano meno frequentemente quali artrite e/o artralgie, meningiti asettiche, epatiti, otiti, vomito, diarrea, dolori addominali.

Nella MK si distinguono tre fasi di decorso:

- **Fase acuta** (durata 1-2 settimane): presenza della febbre e degli altri segni acuti della malattia (che possono non essere presenti contemporaneamente);
- **Fase subacuta** (durata fino alla 4^a settimana): ha inizio dopo la risoluzione della febbre e degli altri segni iniziali. Si può associare a desquamazione cutanea delle dita di mani e piedi, aumento del numero di piastrine circolanti, possibile sviluppo di aneurismi coronarici;
- **Fase di convalescenza** (durata dalla 5^a alla 8^a settimana): inizia la scomparsa di tutti i segni clinici di malattia fino alla normalizzazione degli indici infiammatori.

Il decorso della malattia nei bambini con MK è molto variabile in relazione all'eventuale interessamento coronarico, che rappresenta la complicanza maggiore della malattia e che ne determina la prognosi. Sia i pazienti non trattati, sia quelli adeguatamente trattati con immunoglobuline endovena e salicilati possono sviluppare arterite coronarica: fino al 15-25% nei pazienti non trattati, mentre la percentuale si riduce (massimo 5%) nei casi trattati entro 7-10 giorni dall'esordio della febbre. L'interessamento coronarico può in rari casi evolvere verso la comparsa di aneurismi coronarici. Il 65-70% degli aneurismi va incontro a risoluzione 1-2 anni dopo l'esordio, con maggiore probabilità nel caso di aneurismi di piccole dimensioni.

Nei casi in cui gli aneurismi persistono, questi possono ridursi con il tempo, o rimodellarsi con conseguenti stenosi, occlusioni o tortuosità, spesso con gravi conseguenze. La principale causa di morte nella MK è infatti l'infarto miocardico acuto causato dall'ostruzione di un'arteria coronaria (11, 16-18).

Sono infine descritti dei casi di MK molto grave con caratteristiche simili allo shock tossico, queste forme vengono denominate *Kawasaki Shock Syndrome* (KSS) (19).

Trattamento

Il trattamento precoce con immunoglobuline endovena ad alte dosi è stato associato a una riduzione del rischio di interessamento coronarico al <5%, ed è raccomandato nelle linee guida nazionali (17, 18) e internazionali (11). A questo si associa un trattamento anti-infiammatorio con acido acetilsalicilico al dosaggio di 30-50 mg/kg/die. Nei casi refrattari (fino al 15%) a un primo ciclo di immunoglobuline endovena possono seguire diverse scelte terapeutiche, inclusa una seconda infusione di immunoglobuline endovena, steroidi, o farmaci alternativi inclusi farmaci biologici come inibitori del TNF o anticitochine (anti-IL-1) (20).

Sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale durante l'epidemia di SARS-CoV-2

Nelle ultime settimane hanno destato interesse diverse segnalazioni di quadri clinici, in cui è stata riscontrata positività per il SARS-CoV-2 o presenza di anticorpi anti SARS-CoV-2, con alcune caratteristiche simili alla MK.

Caratteristiche generali, epidemiologia ed eziopatogenesi

In data 15 maggio 2020, il ECDC ha pubblicato un *Rapid Risk Assessment* sulla sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica e l'infezione da SARS-CoV-2 (7), in cui vengono riportati 230 casi sospetti in Unione Europea e Regno Unito, con due decessi. I soggetti colpiti hanno un'età generalmente superiore (media 7-8 anni, fino 16 anni) rispetto quelli con la MK classica. Questi pazienti hanno presentato interessamento multisistemico grave, a volte necessità di ricovero in terapia intensiva.

Il reale numero di questi soggetti è ancora in fase di valutazione, così come il preciso inquadramento nosologico di questa condizione, attualmente chiamata sindrome infiammatoria acuta multisistemica.

Dati sia italiani che inglesi dimostrano che lo sviluppo di queste forme cliniche segue di 2-4 settimane il picco di infezione da SARS-CoV-2, per cui si ipotizza una patogenesi immunomediata e non legata ad un'infezione diretta del virus.

Caratteristiche cliniche

Questa sindrome si caratterizza per il frequente interessamento miocardico e/o gastrointestinale. Sono inoltre presenti febbre elevata ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), segni di shock, dolori addominali; per contro, non sembra essere presente la polmonite interstiziale. Può essere presente sindrome da attivazione macrofagica.

Gli esami di laboratorio indicano aumento degli indici flogistici, neutrofilia, linfopenia, anemia e trombocitopenia, ipoalbuminemia, aumento di ferritina, proteina C-reattiva, IL-6, D-dimero, e peptide natriuretico tipo B (BNP).

Per quanto riguarda gli aspetti terapeutici, non si conosce ad oggi quale sia il trattamento migliore. Sono state usate immunoglobuline endovena, steroidi, e a volte un antagonista del recettore delle citochine IL-1 β e α (anakinra).

L'esperienza dell'Ospedale di Bergamo dimostra che la maggior parte dei pazienti ha necessità di terapia adiuvante con corticosteroidi sistemici. Nonostante l'aggressività del quadro, tutti i 10 bambini trattati nella casistica italiana pubblicata hanno risposto prontamente a tale terapia, sono guariti e sono stati dimessi senza esiti dimostrabili (21).

Valutazione del rischio in rapporto alla infezione con SARS-CoV-2 effettuata dall'ECDC

Il rapporto *Rapid Risk Assessment* dell'ECDC (7) definisce che le evidenze a supporto dell'associazione tra sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e infezione da SARS-CoV-2 sono:

- i Paesi che riportano il maggior numero di casi di questa sindrome sono quelli con una maggiore prevalenza di COVID-19: Regno Unito, Spagna, USA oltre all'Italia;
- il riscontro dei casi in Paesi con collocazioni geografiche diverse;
- la *consecutio temporum* tra focolai di COVID-19 e diagnosi dei casi di sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica, osservati 2-4 settimane dopo il picco dell'infezione;
- la plausibilità biologica che un'infezione virale possa attivare una malattia infiammatoria con alcune somiglianze con la MK, attraverso un'alterata risposta immune.

Tuttavia, l'ECDC rileva anche che le evidenze per una relazione causale fra COVID-19 e la sindrome sono ancora limitate.

È importante sottolineare che il rapporto mette in evidenza che, al momento, non esiste una definizione di caso condivisa a livello europeo.

Pertanto raccomanda che in Europa si definiscano criteri comuni per la definizione di caso per effettuare la diagnosi della sindrome infiammatoria multi-sistemica e il suo follow-up.

Le conclusioni del Rapporto sono che:

- la probabilità di contrarre la sindrome infiammatoria multisistemica è molto bassa,
- per contro, l'impatto della sindrome sulla salute del soggetto è alto.

Pertanto, sulla base delle evidenze ad oggi disponibili, l'ECDC conclude che il rischio per la popolazione generale in età pediatrica di contrarre la sindrome infiammatoria multi-sistemica associata al COVID-19 è basso (7).

Definizioni di caso proposte da Agenzie nazionali e internazionali

La "definizione di caso" rappresenta un elemento fondamentale ai fini dell'inquadramento nosologico, indispensabile per una corretta registrazione e analisi epidemiologica dei casi, un'efficace gestione clinica dei pazienti, nonché per la ricerca sulla patogenesi, inclusi i fattori di rischio.

Come già menzionato, l'ECDC rileva la mancanza di definizione di caso condivisa a livello europeo e ne sottolinea l'importanza e l'urgenza (7).

Nel contempo, recentemente sono state presentate alla comunità scientifica tre definizioni di caso proposte da Royal College of Paediatrics and Child Health (22), CDC (23) e World Health Organization (WHO) (24).

Queste definizioni di caso pur convergendo su alcuni segni e sintomi (es. febbre, shock) ed esami di laboratorio (es. PCR, linfopenia, fibrinogeno e procalcitonina) e sul criterio di esclusione una volta effettuate altre diagnosi, presentano anche alcuni punti di divergenza (es. età, positività all'infezione da SARS-CoV-2, gravità clinica della malattia tale da indurre al ricovero ospedaliero), nonché difformità nella nomenclatura utilizzata per definire la patologia.

Il Royal College of Paediatrics and Child Health del Regno Unito definisce la patologia come “Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19” (22). La definizione di caso è basata su segni e sintomi (febbre, shock, disturbi respiratori e renali, gastrointestinali o neurologici) e su biomarcatori tra cui in particolare i marker flogistici (neutrofilia, proteina C-reattiva elevata e linfopenia). I criteri possono includere anche alcune caratteristiche della MK. L'iter diagnostico prevede l'esclusione di forme infettive (streptococco, stafilococco, enterovirus); il test PCR per SARS-CoV-2 può essere positivo o negativo. Rispetto al trattamento, trattandosi di una entità nosologica su cui le evidenze sono ancora in via di definizione, l'uso di farmaci quali antivirali o immunomodulatori va valutato da un team multidisciplinare che include pediatri, immunologi, reumatologi e infettivologi.

Il 14 maggio 2020, i CDC statunitensi hanno emanato un “Official Health Advisory” su “Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)” (23).

In questo documento la definizione di caso comprende la presenza contemporanea dei seguenti criteri:

- età < di 21 anni; febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ per ≥ 24 ore); marker flogistici; gravità clinica della patologia che richiede il ricovero ospedaliero; interessamento di più organi (≥ 2 , in particolare cuore, rene, sistemi respiratorio, gastrointestinale, nervoso, cutaneo e/o ematologico);
- assenza di plausibili diagnosi alternative;
- positività attuale o recente all'infezione da SARS-CoV-2 mediante RT-PCR, sierologia o test per gli antigeni; oppure esposizione a COVID-19 entro 4 settimane prima dello sviluppo dei sintomi.

Alcuni pazienti possono presentare anche alcune caratteristiche della MK, ma devono essere segnalati se soddisfano la definizione di caso di MIS-C. La MIS-C va considerata in tutti i decessi pediatrici con evidenza di infezione da SARS-CoV-2 (23).

In data 15 maggio 2020, la WHO ha pubblicato un rapporto scientifico su “Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19” (24), indicando una definizione di caso preliminare che include la compresenza dei seguenti criteri:

- la fascia di età 0-19 anni con febbre \geq tre giorni
- due dei seguenti sintomi:
 - a) rash cutaneo o congiuntivite bilaterale non purulenta o segni di infiammazione muco-cutanea (bocca, mani o piedi);
 - b) ipotensione o shock;
 - c) disfunzione del miocardio, pericardite, valvulite o anomalie coronariche (inclusi reperti ecografici, elevata troponina/NT-proBNT
 - d) evidenze di coagulopatia (mediante PT, PTT, elevati d-Dimeri)
 - e) disturbi gastro-intestinali acuti (diarrea, vomito o dolore addominale)
- elevati marker flogistici quali proteina C-reattiva o procalcitonina
- assenza di evidente causa microbica di infiammazione, compresi sepsi batterica e sindrome da shock streptococcica o stafilococcica.
- evidenza di infezione da COVID-19 (RT-PCR o sierologia positiva o test antigenico) o probabile contatto con pazienti con COVID-19.

Raccomandazioni specifiche

Malattia di Kawasaki

Sospetto diagnostico: bambini con febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) e in presenza dei criteri diagnostici (congiuntivite bilaterale senza secrezioni, arrossamento delle labbra e della mucosa orale, alterazioni a carico di mani e piedi con arrossamento del palmo delle mani della pianta dei piedi accompagnato o meno da edema duro, eruzione cutanea e ingrossamento monolaterale dei linfonodi cervicali), che possono anche non essere tutti presenti contemporaneamente.

Diagnosi: si raccomanda che il bambino con questi sintomi clinici venga rapidamente valutato dal pediatra curante e portato in ospedale, privilegiando i centri di riferimento specialistici presenti sul territorio Nazionale, per effettuare gli accertamenti clinici e laboratoristici. Se la diagnosi viene confermata, si deve iniziare la terapia farmacologica appropriata nei tempi previsti dalle linee guida.

Cura: la terapia farmacologica appropriata include le immunoglobuline endovena (trattamento autorizzato e di provata efficacia), entro 7-10 giorni dall'esordio della febbre; acido acetilsalicilico: a dosaggio antinfiammatorio per 48 ore, successivamente a dose antiaggregante. Il ritardo diagnostico e il conseguente ritardo terapeutico possono essere responsabili di complicazioni molto gravi quali aneurismi delle arterie coronarie (presenti fino al 15-25% dei casi non trattati). Pertanto, l'appropriatezza e la tempestività della diagnosi incidono in modo considerevole sulla prognosi del bambino. Non ci sono al momento evidenze che il trattamento della MK debba essere modificato in epoca di pandemia COVID-19 rispetto alle linee guida esistenti.

Correlazioni: ad oggi, non sono presenti evidenze epidemiologiche su larga scala di un incremento dell'incidenza della MK sia a livello nazionale che internazionale durante la pandemia COVID-19. Inoltre, non ci sono evidenze né segnalazioni ad oggi, che durante la pandemia i pazienti che in passato hanno avuto diagnosi di MK siano esposti ad un rischio maggiore rispetto agli altri bambini di contrarre SARS-CoV-2, né di presentare una recidiva di MK.

Sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale

Sospetto diagnostico e diagnosi: Il paziente con sospetto diagnostico va inviato prontamente dal medico curante alla struttura ospedaliera. La diagnosi deve essere presa in considerazione in caso di febbre elevata (≥ 38) per più giorni, segni di shock, miocardite, segni di attivazione macrofagica e interessamento gastro-intestinale, eventualmente associati ad altri sintomi classici della MK in bambini e ragazzi anche di età maggiore rispetto alla fascia di età più frequentemente colpita nella MK.

Cura: nei casi finora pubblicati, il trattamento si è basato su immunoglobuline endovena in tutti i pazienti, in associazione a corticosteroidi nella maggior parte dei casi, oltre alla terapia di supporto. In caso di refrattarietà si possono considerare anche antagonisti di recettori di citochine quali anakinra.

Correlazioni: sulla base della valutazione dell'ECDC, una correlazione fra infezione da SARS-CoV-2 e insorgenza della sindrome è plausibile (7). Una valutazione più accurata sarà possibile con una casistica più ampia raccolta sulla base di criteri diagnostici solidi e condivisi.

Sorveglianza attiva nazionale

Al fine di contribuire allo sviluppo di conoscenze medico-scientifiche su incidenza, patogenesi, terapie e prognosi e fornire informazioni utili a migliorare l'assistenza ai pazienti e alle loro famiglie si raccomanda di avviare la sorveglianza attiva a livello nazionale, mediante la registrazione dei nuovi casi a livello nazionale. Base imprescindibile di un registro nazionale di qualità adeguata deve essere la definizione di caso.

A livello nazionale, la registrazione dei casi deve essere conforme alle indicazioni delle organizzazioni europee e internazionali e includere un set di dati ben definito e finalizzato alla raccolta di segni, sintomi e altri dati clinici, dati laboratoristici, risposta al trattamento e successivi follow-up nella MK e nella sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica. La raccolta sistematica e regolare nel tempo e con copertura nazionale di tali dati, inclusa la risposta alle terapie e prognosi, potrà fornire informazioni medico-scientifiche per la comprensione della nosologia e patogenesi di queste forme patologiche.

È opportuno e auspicabile, per garantire la qualità e il rispetto delle normative di legge, che il Registro nazionale sia centralizzato e gestito dall'ISS.

Raccomandazioni generali

Distanziamento fisico e dispositivi di protezione individuale (DPI)

Le misure di distanziamento fisico e i comportamenti quotidiani di prevenzione individuali rappresentano uno strumento fondamentale per le persone di tutti i gruppi di età. I pazienti asintomatici, con sintomi lievi o con sintomatologia che si discosta dalla sintomatologia più frequente nell'infezione da COVID-19 (febbre, dispnea, tosse) possono avere un ruolo importante nella trasmissione della stessa (3).

Protezione operatori sanitari

I soggetti maggiormente a rischio d'infezione da SARS-CoV-2 sono in primis gli operatori sanitari; per garantire pienamente la loro salute e sicurezza, è necessario attuare una serie di interventi di prevenzione non farmacologica al fine di preservare sé stessi e prevenire la trasmissione del virus in ambito sanitario e sociosanitario.

Le più efficaci misure di prevenzione da applicare in ambito sanitario includono:

- praticare frequentemente l'igiene delle mani con acqua e sapone o preferibilmente, soluzioni/gel a base alcolica, in modo da consentire l'igiene delle mani al letto del paziente in tutti i momenti raccomandati (prima e dopo il contatto, prima di manovre asettiche, dopo il contatto con liquidi biologici, dopo il contatto con le superfici in vicinanza del paziente);
- evitare contatti ravvicinati mantenendo la distanza di almeno un metro dalle altre persone in assenza dei DPI adeguati, in particolare con quelle con sintomi respiratori. Tale comportamento deve essere rispettato anche durante le pause lavorative. L'utilizzo corretto dei DPI e adeguata sensibilizzazione e addestramento alle modalità relative al loro uso, alla vestizione, svestizione ed eliminazione, tenendo presente che alla luce delle attuali conoscenze, le principali modalità di trasmissione del SARS-CoV-2 sono attraverso droplet e per contatto, a eccezione di specifiche manovre e procedure a rischio di generare aerosol;
- evitare di toccarsi gli occhi, il naso e la bocca con le mani; rispettare l'etichetta respiratoria (esempio tossire o starnutire nel gomito);
- uso degli appropriati DPI; si rimanda alle indicazioni sul loro uso corretto in caso assistenza a caso sospetto/probabile/confermato e in relazione al contesto di lavoro, alla mansione e al tipo di attività lavorativa in concreto svolta. Si evidenzia che i DPI devono essere considerati come una misura efficace per la protezione dell'operatore sanitario solo se inseriti all'interno di un più ampio insieme d'interventi che comprenda controlli amministrativi e procedurali, ambientali, organizzativi e tecnici nel contesto assistenziale sanitario;
- fare sempre indossare una mascherina chirurgica al caso sospetto/probabile/confermato COVID-19 durante l'assistenza diretta da parte dell'operatore;
- limitare l'accesso ai soli accompagnatori indispensabili invitandoli all'igiene delle mani e all'uso di una mascherina;
- screening clinico degli accessi o dei pazienti ricoverati che faciliti una rapida identificazione dei casi sospetti. Le attività di screening devono essere effettuate tenendo conto della sintomatologia nel bambino e nell'adolescente che differisce sensibilmente da quella dell'adulto, oltre che su peculiari

manifestazioni sintomatologiche “atipiche” che nel corso del tempo, sulla base dello studio della casistica potrebbero rivelarsi causate e/o associate all’infezione da SARS -CoV-2;

- la pulizia e l’utilizzo delle corrette misure di igiene degli ambienti costruiti (inclusi gli ambulatori e gli altri ambienti di assistenza) rappresentano un punto cardine nella prevenzione della diffusione di SARS-CoV-2. Quindi per limitare la trasmissione da contatto è necessario, oltre l’igiene delle mani e l’utilizzo dei DPI, limitare l’esposizione e sanificare le superfici e gli ambienti;
- porre molta attenzione al rispetto della separazione funzionale tra aree di assistenza a pazienti sospetti, probabili, confermati COVID-19 e aree di pazienti non COVID-19 (aree sporche, aree pulite) (25).

Telefono Verde Malattie Rare dell’ISS

L’attuale emergenza sanitaria dovuta all’epidemia da SARS-CoV-2 ha coinvolto, sotto vari aspetti, anche le persone con malattia rara e le loro famiglie. Basti pensare ad esempio al tema della continuità assistenziale nell’ambito del Servizio Sanitario Nazionale, investito da un impegno nuovo e inaspettato, e ai numerosi quesiti rispetto ad una aumentata o meno suscettibilità all’infezione delle persone con specifiche malattie rare. L’informazione sanitaria è infatti una questione di fondamentale importanza per la prevenzione e la gestione delle malattie. Nell’ambito delle malattie rare, una dei principali strumenti di comunicazione e informazione dell’ISS, istituito nel 2008, è il Telefono Verde Malattie Rare (TVMR). Il servizio, che risponde al numero gratuito 800.89.69.49, utilizza la metodologia del counseling telefonico per orientare cittadini e professionisti verso percorsi e risorse esistenti sul territorio nazionale e internazionale, veicolando conoscenze scientifiche e buone pratiche e stimolando processi di empowerment. Le linee telefoniche sono attive sul territorio nazionale dal lunedì al venerdì dalle 9:00 alle 13:00, ma il servizio è disponibile anche dall’estero tramite email (tvmr@iss.it), e dedica una casella di posta elettronica alle persone sorde (tvmrlis@iss.it).

Il TVMR dal 2012 è membro dello *European Network of Rare Disease Help Lines* (ENRDHLs), promosso da EURORDIS, federazione di associazioni non governativa incentrata sui malati, che rappresenta 862 organizzazioni di malati in 70 Paesi; dal 2017 è promotore e coordinatore della Rete Italiana di Centri di Ascolto & informazione per le Malattie Rare (R.I.C.A.Ma.Re), cui partecipano diversi punti informativi istituzionali regionali. Infine, il TVMR contribuisce ad aggiornare e rendere accessibili e fruibili informazioni utili per orientare cittadini con malattie rare e professionisti, informazioni che confluiscono nel portale inter-istituzionale www.malattierare.gov.it. Questo portale governativo intende offrire una raccolta di tutti i punti di riferimento per i malati rari, dai centri di cura ai punti di informazione regionali, alla Federazione Italiana Malattie Rare (UNIAMO), alle numerose Associazioni dei pazienti, alle Reti di Riferimento Europeo, allo scopo di diffondere l’informazione sul tema delle malattie rare in modo integrato con il TVMR.

L’impegno del TVMR è quindi, anche per queste patologie, quello di informare i cittadini in modo accurato e appropriato rispetto agli aggiornamenti più recenti delle conoscenze scientifiche, oltre a fornire il raccordo con tutti i Centri di assistenza socio-sanitaria e le Associazioni dei pazienti, inclusa “Rari ma speciali OdV”, presenti sul territorio nazionale.

Ruolo dell'Associazione per la malattia di Kawasaki "Rari ma speciali OdV"

"Rari ma Speciali OdV" è l'Associazione di pazienti per la MK in Italia. Gli obiettivi dell'Associazione sono diffondere la conoscenza della MK, supportare le famiglie e sostenere la ricerca scientifica sulla malattia lavorando in sinergia con istituzioni, società scientifiche e associazioni pazienti degli altri paesi.

Durante l'epidemia di SARS-CoV-2 e nell'emergenza relativa alla possibile associazione con la MK, "Rari ma Speciali OdV" è in prima linea nell'informare correttamente le famiglie e nel collaborare con istituzioni e società scientifiche per avere informazioni aggiornate e validate.

L'impegno dell'associazione è diffondere il presente documento attraverso i principali canali di comunicazione e nei colloqui con le famiglie sia a livello nazionale che internazionale. In questo particolare momento in cui la comunità internazionale affronta la stessa situazione, la condivisione con la rete di associazioni degli altri paesi è fondamentale per avere un approccio e una comunicazione corretta e comune verso le famiglie affette da MK.

Tutte le informazioni sulla malattia, le attività e i contatti sono disponibili sul sito web dell'Associazione: www.malattiadikawasaki.it.

Bibliografia

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020 Mar 16. pii: e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
2. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, Rovida F, Baldanti F, Marseglia GL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2020 Apr 22. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
3. CDC. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422–426. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e>.
4. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C, Calvo C. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2020 Apr 8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. *COVID-19 surveillance-report. Report based on available data on Week 2020-19. Produced on 14 May 2020 at 16:51:39.* <https://covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu/>
6. SARS-CoV-2 Surveillance Group. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy Report based on available data on May 14th , 2020 https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_14_May_2020.pdf
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020
8. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020 May 1. doi: 10.1056/NEJMc2007617
9. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, Long X. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*. 2020;323(18):1848-1849. doi:10.1001/jama.2020.4861
10. Cimaz R, Fanti E, Mauro A et al. Epidemiology of Kawasaki disease in Italy: surveillance from national hospitalization records. *Eur J Pediatr*. 2017;176:1061-5. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2947-3>
11. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, et al.; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e927–e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484
12. Khor C, Davila S, Breunis W, et al. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet*. 2011;43:1241-6. <https://doi.org/10.1038/ng.981>
13. Shimizu C, Eleftherohorinou H, Wright VJ, et al. Genetic variation in the SLC8A1 calcium signaling pathway is associated with susceptibility to Kawasaki disease and coronary artery abnormalities. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:559-568. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001533
14. Galeotti C, Kaveri SV, Cimaz R, et al. Predisposing factors, pathogenesis and therapeutic intervention of Kawasaki disease. *Drug Discov Today*. 2016;21:1850-7.
15. Marrani E, Burns JC, Cimaz R. How should we classify Kawasaki disease? *Front Immunol*. 2018;9:2974. doi: 10.3389/fimmu.2018.02974. eCollection 2018.
16. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020. doi:10.1002/lt.25756.

17. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, *et al.* Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr.* 2018;44:102. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0536-3>
18. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, *et al.* Kawasaki disease: guidelines of Italian Society of Pediatrics, part II - treatment of resistant forms and cardiovascular complications, follow-up, lifestyle and prevention of cardiovascular risks. *Ital J Pediatr* 2018;44:103. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0529-2>
19. Taddio A, Rossi ED, Monasta L, *et al.* Describing Kawasaki shock syndrome: results from a retrospective study and literature review. *Clin Rheumatol* 2017;36:223-8. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3316-8>
20. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J, Bates O, Carbasse A, Saulnier JP, Maggio MC, Anton J, Piram M. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series. *Autoimmun Rev.* 2018;17(8):768-74. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.024. Epub 2018 Jun 6.
21. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020 May 13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
22. Royal College of Paediatrics and Child health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. London: RCPC; 2020. <https://www.rcpch.ac.uk/work-we-do/bpsu/study-multisystem-inflammatory-syndrome-kawasaki-disease-toxic-shock-syndrome#case-definition>
23. Health Advisory CDC. *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* Atlanta, GA: CDC: 2020. https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp?deliveryName=USCDC_511-DM28431
24. World Health Organization. *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19.* Geneva: WHO; 2020. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
25. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-COV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da covid-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-COV-2. Versione del 10 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 2/ 2020 Rev. 2).

Rapporti ISS COVID-19

Accessibili da <https://www.iss.it/rapporti-covid-19>

1. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni.
Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19. Versione del 7 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 1/2020)
2. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni.
Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 10 maggio 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 2/2020 Rev. 2)
3. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Gestione dei Rifiuti.
Indicazioni ad interim per la gestione dei rifiuti urbani in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2. Versione del 31 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 3/2020 Rev.)
4. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni.
Indicazioni ad interim per la prevenzione e il controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 in strutture residenziali sociosanitarie. Versione del 17 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 4/2020 Rev.)
5. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'aria indoor.
Indicazioni ad interim per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2. Versione del 21 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 5/2020 Rev.)
6. Gruppo di lavoro ISS Cause di morte COVID-19.
Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2. Versione del 23 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 6/2020).
7. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19 e Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Rifiuti COVID-19.
Raccomandazioni per la disinfezione di ambienti esterni e superfici stradali per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2. Versione del 29 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 7/2020).
8. Osservatorio Nazionale Autismo ISS.
Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone nello spettro autistico nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 30 marzo 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 8/2020).
9. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente – Rifiuti COVID-19.
Indicazioni ad interim sulla gestione dei fanghi di depurazione per la prevenzione della diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 3 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 9/2020).
10. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19.
Indicazioni ad interim su acqua e servizi igienici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2 Versione del 7 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 10/2020).

11. Gruppo di Lavoro ISS Diagnostica e sorveglianza microbiologica COVID-19: aspetti di analisi molecolare e sierologica
Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/nasofaringeo per la diagnosi di COVID-19. Versione del 7 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 11/2020).
12. Gabbrielli F, Bertinato L, De Filippis G, Bonomini M, Cipolla M.
Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19. Versione del 13 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 12/2020).
13. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19.
Raccomandazioni per raccolta, trasporto e conservazione di campioni biologici COVID-19. Versione del 15 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 13/2020).
14. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19.
Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 14 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 14/2020).
15. Gruppo di lavoro ISS Farmaci COVID-19.
Indicazioni relative ai rischi di acquisto online di farmaci per la prevenzione e terapia dell'infezione COVID-19 e alla diffusione sui social network di informazioni false sulle terapie. Versione del 16 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 15/2020).
16. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19.
Animali da compagnia e SARS-CoV-2: cosa occorre sapere, come occorre comportarsi. Versione del 19 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 16/2020).
17. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19.
Indicazioni ad interim sull'igiene degli alimenti durante l'epidemia da virus SARS-CoV-2. Versione del 19 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 17/2020).
18. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19.
Raccomandazioni per la raccolta e analisi dei dati disaggregati per sesso relativi a incidenza, manifestazioni, risposta alle terapie e outcome dei pazienti COVID-19. Versione del 26 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 18/2020).
19. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19.
Raccomandazioni ad interim sui disinfettanti nell'attuale emergenza COVID-19: presidi medico-chirurgici e biocidi. Versione del 25 aprile 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 19/2020).
20. Gruppo di Lavoro ISS Prevenzione e Controllo delle Infezioni.
Indicazioni per la sanificazione degli ambienti interni per prevenire la trasmissione di SARS-COV 2. Versione dell'8 maggio 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 20/2020).
21. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S.
Guida per la prevenzione della contaminazione da Legionella negli impianti idrici di strutture turistico recettive e altri edifici ad uso civile e industriale, non utilizzati durante la pandemia COVID-19. Versione del 3 maggio 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 21/2020).

22. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19
Indicazioni ad interim per la gestione dello stress lavoro-correlato negli operatori sanitari e socio-sanitari durante lo scenario emergenziale SARS-COV-2. Versione del 7 maggio.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 22/2020)
23. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19
Indicazioni di un programma di intervento dei Dipartimenti di Salute Mentale per la gestione dell'impatto dell'epidemia COVID-19 sulla salute mentale. Versione del 6 maggio 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 23/2020).
24. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19.
Indicazioni ad interim per una appropriata gestione dell'iposurrenalismo in età pediatrica nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione del 10 maggio 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 24/2020)
25. Gruppo di Lavoro ISS Biocidi COVID-19.
Raccomandazioni ad interim sulla sanificazione di strutture non sanitarie nell'attuale emergenza COVID-19: superfici, ambienti interni e abbigliamento. Versione dell'8 maggio 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 25/2020)
26. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente e Rifiuti.
Indicazioni ad interim sulla gestione e smaltimento di mascherine e guanti monouso provenienti da utilizzo domestico e non domestico. Versione del 18 maggio 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 26/2020)
27. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Nardone M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S.
Indicazioni per la prevenzione del rischio Legionella nei riuniti odontoiatrici durante la pandemia da COVID-19. Versione del 17 maggio 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 27/2020).
28. Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19.
Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 1: normativa e tipologie. Versione del 18 maggio 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 28/2020)
29. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19.
Indicazioni ad interim su malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione 21 maggio 2020.
Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 29/2020)